

臨床研究について

—臨床試験を計画する際に
考えて頂きたいこと—



愛知県がんセンター中央病院
薬物療法部・臨床試験部
安藤 正志

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則 (9回目改訂：2013年10月)
一般原則 抜粋

- ・医学研究の対象とされる人々を含め、**患者の健康、福利、権利を向上させ守ることは医師の責務**である。医師の知識と良心はこの責務達成のために捧げられる。
- ・**医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである。**
- ・人間を対象とする医学研究の第一の目的は、**疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療(手法、手順、処置)を改善すること**である。最善と証明された治療であっても、**安全性、有効性、効率性、利用可能性および質に関する研究を通じて継続的に評価されなければならない。**
- ・医学研究はすべての被験者に対する**配慮を推進かつ保証し、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。**

日本医師会訳 (<http://www.med.or.jp/wma/helsinki08>)

研究すべきならば、どのように 研究すべきか？

- ・正しい知識を得るために、**正しい方法で臨床研究が行われなければならない**
→**臨床研究の科学性**
- ・少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究の被験者として負担/リスクを背負わされる (**搾取の可能性**)
さらに、被験者の大半は、病人であり、弱い立場にある人々に集中しかねない。
→**倫理的配慮が必要**

臨床研究の倫理原則確立へ向けて

1947年：ニュルンベルグ綱領

ナチス・ドイツの人体実験に関する**軍事裁判の判決文中の**医学実験に関する最初のガイドライン

1964年：ヘルシンキ宣言

世界医師会が医学研究者自らを規制するために提案

1974年：National Research Act成立

米厚生省が資金援助する臨床研究に対する法規制
倫理審査委員会設置の義務化など

1978年：Belmont Report

(生物医学および行動科学研究の被験者保護のための国家委員会)

臨床研究の3つの原則：**人権の尊重、善行、公正・正義**

1991年：連邦規則45CFR46制定

被験者保護の法制化、ヒト被験者保護局(OHRP)がヒトを対象とする臨床研究の倫理面を監督

研究倫理の代表的なガイドライン

- ・**ニュルンベルグ綱領**
被験者の自発的同意、権利や福祉の優先を強調
- ・**ヘルシンキ宣言** (1964, 75, 83, 89, 96, 2000, 02, 08, 13年)
世界医師会による生物医学研究の倫理に関する基本的文書
- ・**ベルモント・レポート** (1979年)
ヒトを被験者とする研究での被験者の保護に関する倫理原則と指針
- ・**CIOMS (国際医科学評議会)WHOガイドライン** (1982,93,2002年)
ヒトを対象とする生物医学研究についての国際的倫理指針
→外部の資金提供による発展途上国での研究、弱い立場の被験者や共同体でのICに対する配慮
- ・**ICH-GCPガイドライン(日米EU)** (1996年、以後部分改訂)
医薬品開発のための臨床試験における指針

Belmont Report (1978年)

A. 診療と研究の境界

ほとんどの場合、「**診療**」という用語は、もっぱら、**ある患者もしくは受診者個人の福利を高めるためだけに考案され、それなりに成功が見込める介入行為を意味する。**医学的あるいは行動学的な診療行為の目的は、診断、予防的処置、または治療を、**特定の個人に与えること**である。
これとは対照的に、「**研究**」という用語は、**仮説を検証し、結論を導き出すことを可能とし、それによって、一般化可能な知識を開発したり、そのような知識に貢献したりするように考案された活動を意味する。**ある行為の中に**わずかでも研究の要素が含まれていれば、対象者を保護するため、その行為は審査を受けるべきである**というのが一般的な規則である。

(原案訳之訳：http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/pdf/belmont.pdf)

国立大学医学部での先進医療に関する問題

悪性骨軟部腫瘍に対する高用量カフェイン併用の化学療法：
先進医療制度下の臨床試験

- 臨床試験外での治療の実施
- 臨床試験としての適正さに関する問題

IRB承認を得ずに適格規準変更、同意書の所在不明例、治療計画からの逸脱例

- 問題が顕在化、カフェイン併用療法が中止された後も希望者に治療を施行。

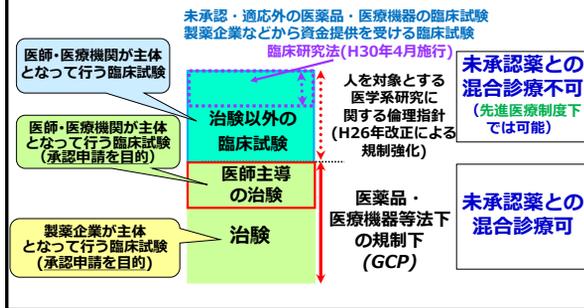
(<http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/epub/isa/hyokokuken.pdf>)

臨床研究法の概要

- 臨床研究の実施に関する手続
 - 特定臨床研究の実施に係る措置
 - 責任医師に対し、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びヒンフォームド・コンセントの取得、個人情報保護、記録の保存等を義務付け。
 - 責任医師に対し、実施計画による実施の適否等を、認定臨床研究審査委員会の審査後に、厚生労働大臣に提出を義務付け。
 - 特定臨床研究以外の研究に対し、①の実施基準遵守、②の認定臨床研究審査委員会の審査に努めることを義務付け。
 - 重篤な疾病（有害事象）等が発生した場合の報告

責任医師に対し、当該研究に起因すると疑われる疾病等が発生時、認定臨床研究審査委員会に報告、厚生労働大臣にも報告を義務付け。
 - 実施基準違反に対する指導・監督
 - 厚生労働大臣は、改善命令を行い、従わない場合には研究の停止等を命令可能。
 - 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合、改善命令を發することなく研究の停止等を命令可能。
- 製薬企業等の請うべき措置
 - 当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対し、資金提供の契約の締結を義務付け。
 - 当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等公開を義務付け。

国内における臨床試験 (治験と治験外の臨床試験)



国内における臨床研究の分類 (臨床研究法施行後)

医薬品・医療機器等の臨床研究				手術・手技の臨床研究、医療行為を伴わない介入研究、観察研究等
分類	治験、製造販売後臨床試験、使用成績調査	特定臨床研究 1) 製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究 2) 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究	特定臨床研究を除く侵襲・介入を伴う臨床研究	
規制	医薬品・医療機器等法(GCP省令等) 遵守義務	臨床研究法 遵守義務	臨床研究法 努力義務	人を対象とする医学系研究の倫理指針

臨床研究のプロトコールとは

- 日本語では、研究実施計画書、試験実施計画書、治験実施計画書(省令GCP)と呼ばれる。
 - どのように臨床試験が実施されるかについて記述した公式文書
- 「異なる施設/専門/役割の人々が参加して研究を行うにあたり必要な事項が書かれている公式文書」

プロトコール作成の手順

- プロトコール骨子の作成

その試験を実施するかどうかを検討するための研究概要(数ページ)：プロトコールコンセプト
- フルプロトコールの作成

研究を実施する上で必要な全てが含まれている。

 - プロトコール本文
 - CRF (Case Report Form)
 - 説明・同意文書
 - 添付資料
- 施設のIRB審査・承認

当該研究を施設で実施してよいか判断

プロトコルの構成

- 試験の意義
 - 背景、目的
- 患者選択と登録
 - 適格基準、登録手順
- 治療と毒性
 - 治療計画、予期される毒性、治療変更規準
- 評価
 - 臨床評価項目、臨床検査、効果判定の方法
- 解析とデータ管理
 - 記録用紙、データ収集、エンドポイントの定義、解析計画、統計学的考察
- 品質管理と品質保証
 - モニタリング、中央判定（施設外判定）、監査
- 倫理や規制要件
 - 順守する倫理指針・法律、インフォームド・コンセント、被験者の人権保護に関する事項、有害事象の報告
- 管理責任体制
 - 研究組織体制、研究責任者、連絡先、研究資金、研究結果の公表に関する事項

臨床現場などで何度も参照する項目
試験の実際の時系列に沿うことが望ましい

研究計画書に記載が必要な事項 (臨床研究法施行規則第十四条)

- 1) 臨床研究の実施体制に関する事項
- 2) 臨床研究の背景に関する事項（医薬品の概要に関する事項を含む）
- 3) 臨床研究の目的に関する事項
- 4) 臨床研究の内容に関する事項
- 5) 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準
- 6) 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項
- 7) 有効性の評価に関する事項
- 8) 安全性の評価に関する事項
- 9) 統計的な解析に関する事項
- 10) 原資料等（締結した契約の内容を含む）の閲覧に関する事項
- 11) 品質管理及び品質保証に関する事項
- 12) 倫理的な配慮に関する事項
- 13) 記録（データを含む）の取扱い及び保存に関する事項
- 14) 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項
- 15) 臨床研究に関する情報の公表に関する事項
- 16) 臨床研究の実施期間
- 17) 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項
- 18) 上記のほか、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

背景と試験計画の根拠

- 対象
 - 対象疾患、対象集団選択の根拠
 - 予後因子/予測因子
- 対象に対する標準治療
 - 対象となる患者さんに対する標準治療は何か
- 治療計画設定の根拠
 - 薬剤、外科的切除、放射線治療
 - 本試験の治療レジメン
 - 後治療
- 試験デザイン
 - 計画されている試験デザイン（第 I, II, III相）
 - 臨床的仮説と登録数設定根拠
 - エンドポイントの設定根拠
 - 症例の集積見込み

・どんな疾患が対象か
・どんな患者さんが対象か

・なぜこの治療が有望か
・どれくらい有望か
・リスク/ベネフィットは

・なぜこのデザインなのか
・なぜこのエンドポイントか
・試験は完遂できそうか
・この試験の次のステップは

臨床試験を実施する際の手順

- 計画・デザイン
 - 試験実施計画書（プロトコル）の作成
 - 科学性・倫理性・実現可能性を第三者により審査（IRBなど）
- 実施
 - プロトコルの規定に基づく、対象症例選択、説明・同意
 - 症例登録、薬剤投与、効果・副作用などの観察
 - 重篤な有害事象に対する対応、試験の継続・中止の判断
 - 試験進捗状況のモニタリング、データの収集
- 分析と解析
 - 収集されたデータの妥当性の検討、生物統計学的解析
 - 研究結果の解釈
- 報告と発表
 - 研究結果の報告・発表 → 新たなエビデンスの蓄積へ

「What Makes Clinical Research Ethical?」

Emanuel EJ, et al.
JAMA 283:2701-11, 2000



臨床研究における7つの倫理的要件

- 社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)
- 科学的妥当性 (Scientific Validity)
- 適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)
- 適切なリスク・ベネフィットバランス
(Favorable Risk-Benefit Ratio)
- 第三者による独立した審査 (Independent Review)
- インフォームド・コンセント (Informed Consent)
- 候補者および被験者の尊重
(Respect for Potential and Enrolled Subjects)

臨床研究における7つの倫理的要件 1

社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)

将来の診断法、治療法や公衆衛生の進歩・発展に貢献する結果/結論を導くことができる。

なぜ、この研究が必要か、何が解るか、変わるか？

- ・ 研究を実施しようとする分野について、網羅的、公平な知識 (標準治療は何か?)

→ 既知の事実しか導き出せない研究は X

- エビデンスに基づく研究計画
- 臨床試験の登録制度
- 研究者の教育 など

臨床試験の登録制度

- ・ 医学雑誌編集者国際委員会は、2005年7月以降に症例登録を開始する全ての臨床試験の公的臨床試験登録システムへの登録を要求。(第I相試験などは適応外)。(JAMA 292:1363, 2004)
- ・ 日本では、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク)が2005年6月より臨床試験登録システムを運用開始。2017年4月より厚生労働省によるjRCT運用開始。
- ・ その他、日本医薬情報センター(JAPIC)、日本医師会治験促進センター(JMACCT)

JAPIC: http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp
JMACCT: <https://dbcentre2.jmacct.med.or.jp/ctrialr>

→ Negativeな試験結果でも公開により研究者が責任を負う。

研究代表者がアカウントを作成し、臨床研究の登録を行い、HP上に公表後であれば臨床研究は開始できません

UMIN-CTRに代わる臨床試験登録システム

<https://jrct.niph.go.jp/>

臨床研究における7つの倫理的要件2

科学的妥当性 (Scientific Validity)

一般的に正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施

なぜ、このデザインか、エンドポイントか、サンプルサイズか？

- ・ 適切な生物統計家の支援体制を確保
- ・ 適切なデータマネージャーによるデータ管理
- ・ 臨床医に対する臨床試験方法論・臨床研究の方法論の教育

治療の有効性は何によって評価するか？

・ エンドポイント (Endpoint、評価項目)

治療の有効性を測る指標

- 真のエンドポイント (True Endpoint)

患者さんへの利益を直接反映している。

誰がみても同じ、しかし、評価に時間がかかる、多くの症例が必要

延命効果 (生存期間・生存率)

中間的なものとして、再発抑制効果 (無再発生存期間・再発率)

- 代わりのエンドポイント (Surrogate Endpoint)

真のエンドポイントの代わりに用いられる。

より簡便、早くわかる、少ない症例で評価可能

評価者によって異なる、他の影響を受けやすい

腫瘍縮小効果 (奏効率)、QOLスコアなど

臨床試験を科学的に妥当な方法で計画・実施するには

- ・ 正しい生物学的統計、およびデータマネージメントの方法論
- ・ 正しい方法論に基づく品質管理 (quality control)、および品質保証 (quality assurance)
 - 品質管理: 試験実施に伴い生じるエラーや問題点をチェックしてそれらを改善する活動 → **モニタリング**
 - 品質保証: 品質水準を満たすかチェックし、保証する活動 (プロセスの評価、抜き取り調査) → **監査**
- ・ 品質管理や品質保証などを実施するための組織

臨床研究における7つの倫理的要件3

適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)

適切な適格規準・除外規準の設定

不適格例を登録しない仕組み・適格性の事後チェック

なぜ、この患者は含め、この患者は含めないか？

→適切かつ明確な適格規準・除外規準、不適格例の取り扱い、その最小化の方法を記述

* 社会的弱者の不当な勧誘 (囚人、学生など)

症例選択規準

適格規準 (組み入れ規準)

1. 疾患 (がん種など)

- 原発巣: 生検病理診断が一般的、細胞診は可/不可を明記
- 組織型: 比較的良好な組織型でが解釈が異なる

2. 病気の拡がり

- 病期(stage)、局所進行・切除不能など

3. 患者背景

- 性、年齢、全身状態(performance status)

4. 有効性評価に関するパラメータ

- 測定可能病変の有無、前治療の規定

5. 安全性に関するパラメータ

- 臓器機能: 臨床検査値、心電図、呼吸機能など
- 既往疾患、併存疾患

適格条件と除外条件

適格条件 (組み入れ条件: Inclusion criteria)

- 治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定する条件

- ・ がん種、組織型、病期 (腫瘍の拡がり)、病変の測定可能性
- ・ 年齢、PS、前治療の規定、既往疾患、併存疾患、臓器機能

除外条件 (Exclusion criteria)

- 試験に組み入れることが倫理的でないか、有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される症例を除外するための条件

- ・ 心疾患 (心筋梗塞など)、肝疾患 (慢性肝炎など)、肺疾患 (肺線維症など)、糖尿病、高血圧、血栓症、特定の薬剤服用中、重複がん、妊娠、授乳中
- 試験で有用性が検証されれば、日常診療では注意して治療

キセナラミン事件

1963年ある製薬会社が未承認の抗ウイルス薬キセナラミンの人体実験を実施。社員を対象とし、104名に実薬、103名にプラセボを服用させた。

キセナラミン服用のうち76名(73%)が服用終了直後までに、何らかの症状を訴え、服用終了後の約2週間後までに17名が入院、うち1名が死亡。

社員に投与する際に「これは風邪薬です。イタリアでは市販されていますけど、効果を確認したいので飲んで下さい。副作用はありません。」

と会社の業務の一部であるかのような説明が行われていた。

東京法務局人権擁護部へ人権侵害の申し立て。

(生命倫理字講座p154, 日本評論社, 2002年, 我が国の薬業と行政対応の歴史的経緯: 医薬品情報21 <http://www.drugsinfo.jp/2007/08/15-232000>)

臨床試験は目的によって3段階に分類

	第I相試験	第II相試験	第III相試験
症例数	15~30例	40~80例程度	100~数千例
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨用量の決定 ・ 投与スケジュールの選択 ・ 毒性の種類、程度の観察 ・ 用量規制毒性の発現状況の把握 ・ 薬物動態の観察 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨用量での有効性 (腫瘍縮小効果) のスクリーニング ・ 有効性の程度の推定 ・ 安全性の評価 ・ 薬物動態の観察 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新しい薬剤や治療法を現在の標準治療と比較
主なエンドポイント	毒性 (最大用量、用量制限毒性)	奏効率	全生存期間

Sunitinibの臨床開発 (腎明細胞癌)

第I相試験

4週継続・2週休薬 (腎細胞癌、大腸癌、非小細胞肺癌など)

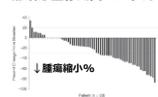
投与量	例数	DLT例
15 (2日毎)	4	0
30	9	2
42	12	5
59	3	3

DLT: 倦怠感、高血圧、水疱性皮膚毒性
 MTD: 42mg/m²/日
 奏効例) 腎明細胞癌3例
 神経内分泌癌1例
 GIST1例
 原発不明癌1例

第II相試験

50mg/日
 4週継続・2週休薬
 PS 0, 1, 年齢18歳以上
 進行・再発の腎明細胞癌
 初回IFN or IL-2治療後の増悪例を対象

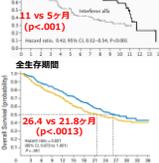
63例
 奏効率40%
 無増悪生存期間 8.7ヶ月



第III相試験

50mg/日
 4週継続・2週休薬
 PS 0, 1, 年齢18歳以上
 進行・再発の腎明細胞癌
 初回薬物療法例を対象

750例
 11 vs 5ヶ月 (p<.001)
 26.4 vs 21.8ヶ月 (p<.0013)



(J Clin Oncol 24: 25 & 16, 2006, N Engl J Med 356: 115, 2007, J Clin Oncol 27: 3584, 2009)

腎細胞癌に対するSunitinibの患者背景拡大、および症例数増加に関する臨床試験

進行・再発の腎細胞癌
年齢18歳以上
適切な臓器機能を有する
(N=4,371)

Sunitinib
50mg/日
4週継続・2週休薬

有効性
(奏効率、無増悪生存期間、
生存期間)
安全性
(有害事象の頻度・重篤度)

	全体 (4,349例)	IFN投与歴 あり	IFN投与歴 なし	脳転移 あり	PS2以上	明細胞 以外	65歳以上
症例数%	(4,349例)	69	31	7	13	13	32
奏効率	17%	18%	17%	12%	9%	11%	17%
無増悪生存 期間(月)	10.9	10.8	11.1	5.6	5.1	7.8	11.3
生存期間(月)	18.4	18.4	18.1	9.2	6.7	13.4	18.2

→新しい治療の有効性(開発段階の臨床試験で対象としなかった症例など)、および安全性(長期)を確かめるために、数百~数千例規模で行われる試験を第IV相試験と呼ぶ。

(Lancet Oncol 10: 757, 2009)

臨床研究における7つの倫理的要件4

適切なリスク・ベネフィットバランス
(Favorable Risk-Benefit Ratio)

被験者のリスクとベネフィットの明確化
被験者のリスクの最小化・被験者の利益の最大化

- 適切な治療方法の規定
(治療変更規準・支持療法含む)
- 適切な毒性評価・有効性評価
- 試験のモニタリング(有害事象、プロトコール遵守)

乳癌Docetaxel/CyclophosphamideにおけるPegfilgrastim/Placeboのランダム化比較試験

Stage I-III乳癌
20 - 69歳
2011.04-2012.02

DTX 75/CPA600
mg/m²/q3wks
4 - 6 cycles

ランダム化

Pegfilgrastim
3.6mg/kg day2

Placebo
day2

FN出現時
抗生剤, G-CSF
Placebo群でFN
次サイクルより
Pegfilgrastim投与

化学療法全ての治療サイクルにおける両群の頻度を比較
351例が登録され、FN頻度は、1.2% vs 68.8%

- この試験開始時の2011年には、FN頻度が、20%以上の化学療法には、一次予防として、G-CSF投与が推奨されていた。
- この時点でpegfilgrastimとPlaceboによる優越性検証の比較試験の社会的価値なし?
- 他の代替療法(Filgrastimなど)が存在し、Placebo投与群に対するリスク・ベネフィットバランスは適切とは言えない?

(Support Care Cancer 23: 1137, 2015)

臨床研究における7つの倫理的要件5

第三者による独立した審査 (Independent Review)

研究と利害関係を持たない独立した第三者による研究デザイン、対象、リスク・ベネフィットの評価

倫理審査委員会 (Institutional Review Board) 定義・設置要件・職務

研究の実施又は継続の適否その他研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的な観点から調査審議するために設置された合議制の機関

- ① 審査に関する事務を的確に行う能力があること
- ② 倫理審査委員会を継続的に運営する能力があること
- ③ 倫理審査委員会を中立的かつ公正に運営する能力があること

研究機関の長から研究の実施の適否等について意見を求められたときは、倫理的観点及び科学的観点から、研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行い、文書により意見を述べなければならない。

(厚生労働省、文部科学省：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)

Bezwodaraによる乳癌術後の大量化学療法に関する実地調査

- 当時、米国などで再発高リスクの乳癌術後に対する通常化学療法vs大量化学療法無作為化比較試験がいくつか実施されたが、Bezwodaraの試験以外は大量化学療法の優越性を示せず。
- 国際的な大規模試験を検討するため、Bezwodaraの臨床試験に対して米国研究者が実地調査を実施。

乳がん術後
腋窩リンパ節転移
10個以上

ランダム化

- 通常量化学療法 (CAF療法) N=79例
- 大量化学療法 (CPA/MIT/VP-16) N=75例

(Proc ASCO 18:abstr 4, 1999 ; Lancet 355:999, 2000)

Bezwodaらによる乳癌術後の大量化学療法に関する実地調査

視察結果

- インフォームド・コンセントの文書取得なし
- 施設の倫理審査委員会での承認記録が存在せず
- コントロール群である**通常化学療法群の記録が存在しない**、大量化学療法群では**58例の記録が存在しない**、(公表データでは**75例**)
などの不正が認められた。

→臨床試験における第三者による審査の重要性が改めて認識された。

(Lancet 355:999, 2000)

臨床研究における7つの倫理的要件6

インフォームド・コンセント (Informed Consent)

研究目的、方法、リスク・ベネフィット、代替治療の十分な説明 (information)、理解 (comprehension)、自発同意 (voluntariness)

被験者が自分の意志と関係なくリスクのある研究(実験)に巻き込まれることのないように、十分な情報を得た上での同意が必要。

特定臨床研究における説明・同意文書の説明事項 (臨床研究法施行規則第四十七条)

- ① 特定臨床研究の名称及び当該研究の実施実施機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画の提出を行っている旨
- ② 実施実施機関の名称及び研究責任者の氏名及び職名
- ③ 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- ④ 当該特定臨床研究の実施により予測される効果及び危険
- ⑤ 特定臨床研究の参加を拒否することは任意であること。
- ⑥ 同意の撤回に関する事項
- ⑦ 特定臨床研究の参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑧ 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- ⑨ 特定臨床研究の対象者のために、他の特定臨床研究の対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画及び研究の方法に関する資料を入手又は開示できる旨並びにその入手又は開示の方法
- ⑩ 当該特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料・情報の収集及び保管の方法
- ⑫ 特定臨床研究に用いる医薬品の製造販売業者及びその特許関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する状況
- ⑬ 危険及び問い合わせへの対応に関する体制
- ⑭ 当該特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- ⑮ 他の治療法の有無、内容、他の治療法により予測される効果及び危険との比較
- ⑯ 特定臨床研究の実施に伴い、特定臨床研究の対象者の健康、予後に受け継がれる遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該対象者に係る研究結果(発見的発見を含む)の取扱い
- ⑰ 当該特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- ⑱ 特定臨床研究の対象者から取得された試料・情報について、当該対象者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の実施実施機関に提供される可能性がある場合、その旨と同意の条件が設定される内容
- ⑲ 当該特定臨床研究の適否等について、審議を行う認定臨床研究審査委員会における審査事での他当該特定臨床研究の認定臨床研究審査委員会に関する事項
- ⑳ その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

国立大学医学部「無断臨床試験」

- ・ 国立大学医学部付属病院で1997年に卵巣癌の手術を受けた51歳の女性：腎障害のため、術後抗がん剤1サイクルで中止、転院したが翌年死亡。
- ・ CP(CP/CDDP)とCAP(CPA/ADM/CDDP)のランダム化比較試験に**無断で登録**され、CP療法を受けていた。しかも、CDDPの1回投与量は90 mg/m²と標準量(50)より高用量。
- ・ 患者の遺族は、国を相手取り損害賠償を求め訴訟。

→2005年 高裁では、**説明義務違反**と判断され、病院側に損害賠償。被験者の被った身体的苦痛と治療方針の因果関係について、病院側の明確な過失は認められないと判断された。

(http://ryousin.web.fc2.com/3.html#3)

臨床研究における7つの倫理的要件7

候補者および被験者の尊重 (Respect for Potential and Enrolled Subjects)

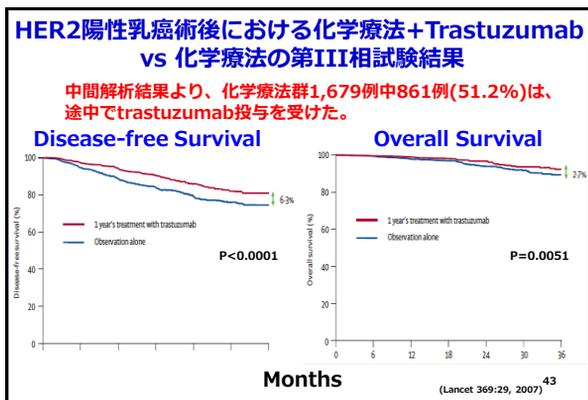
- ・ **同意撤回の自由**
- ・ **プライバシーの保護**
- ・ **被験者に対する福利厚生**の保証 (有害事象の対応)
- ・ **試験中に得られた新たな知見や試験結果の情報提供**

中間解析、試験早期中止、結果公表

- ・ 多くの比較試験では、**中間解析**を実施。
- ・ **中間解析の結果**により、独立した効果安全性評価委員会により試験継続の可否を審議。その結果を研究者に「勧告」。
- 有効中止
- 無効中止 (試験治療群の有効性が劣る、毒性が強い)

→中間解析は、「**被験者保護**」を目的

- ・ **毒性の高いor有効性の低いor無効な治療群への登録を最小限に**
- ・ **有効性が高いと判明した治療を被験者へ出来るだけ早く提供 (cross-over)**

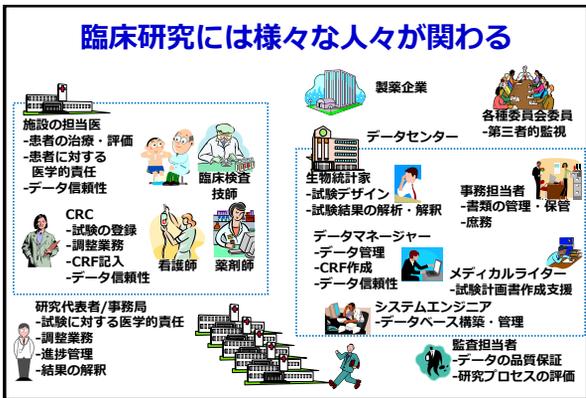
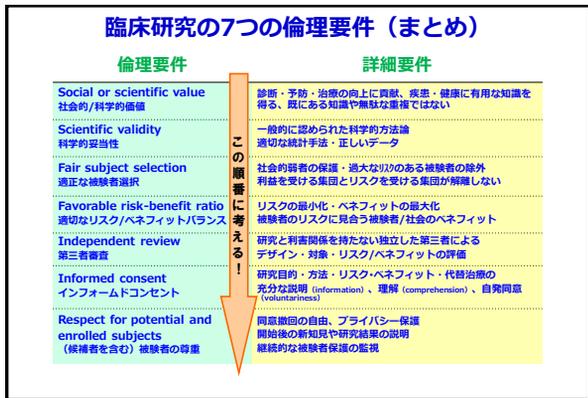


がん専門病院 治験薬投与

1988年 卵巣原発の胚細胞腫瘍の45歳の女性に対し、シスプラチン誘導体254Sの第II相臨床試験が実施され、重篤な骨髄抑制のため治験開始4ヶ月後に患者は死亡。1993年遺族が、説明義務違反に対する損害賠償請求訴訟を起こした。

裁判の経過の中で、**治験に関する事前の説明・同意がなされていない**ことが、**治験薬単剤の試験であったが、他の抗がん剤との併用、および治験データの捏造・改竄が判明**→2000年 地裁により、被告医療側に、**注意義務違反**(当時の医療水準に適合する診療行為を行い、危険防止のための最善の措置、臨床試験で治験薬を使用する際に必要な注意)、**IC原則に違反がある**として損害賠償を命じた。

(http://usi.yokkaichi-u.ac.jp/semi/2002/991232.html)



不正行為 (Misconduct)

- 不正行為研究とは、研究の提示、実施、検討または、結果の報告に際しての
 - 捏造 (fabrication)、**
 - 改ざん (falsification)、**
 - 盗用 (plagiarism)**
 を指す。
- 悪意のない誤りまたは見解の相違は不正行為研究には含まれない。

Federal policy on research misconduct 2000 (www.ostp.gov/html/001207.html)

米国の乳癌・大腸癌に対する臨床試験グループ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) におけるデータ改ざん

SPECIAL ARTICLE

THE NATIONAL CANCER INSTITUTE ARCHIVE OF THE NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT PROFESSOR BOARD

MICHAEL C. CHRISTIAN, M.D., SEAN S. MCCABE, B.A., EDWARD J. KORN, Ph.D., JEREMY S. ARONSON, M.D., ROBERT S. KATZ, M.D., AND MARCO A. PIERRELLI, M.D.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE No. 38, 1995

REANALYSIS AND RESULTS AFTER 12 YEARS OF FOLLOW-UP IN A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING TOTAL MASTECTOMY WITH LUMPECTOMY WITH OR WITHOUT IRRADIATION IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

BERNARD FISHER, M.D., STEWART AXELSON, Ph.D., CLARA K. REINHOLD, M.D., NARAYAN WOLMARK, M.D., D. LAWRENCE WICKERHAM, M.D., AND WALTER M. CRIVIN, M.P.H.

Lumpectomy vs Mastectomy ±RT比較試験で参加施設の1つに臨床データ改ざんが認められ、当該施設の参加症例を除外して再解析

(N Engl J Med 312: 665, 1985, 333-1456, 1469, 1995)

Abstract Background: Previous findings from a clinical trial (Protocol B-08) conducted by the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) indicated the benefit of tamoxifen plus endocrine therapy for breast cancer. After the discovery by NSABP staff members of falsified information on patients enrolled in the study by St. Luc Hospital in Montreal, separate audits were conducted at St. Luc Hospital and other participating institutions. We report the results of both audits and update the study findings through an average of 12 years of follow-up.

Methods: Patients with either negative or positive axillary nodes and tumor 1 to 4 or less in diameter were randomly assigned to one of three treatments: total mastectomy, lumpectomy followed by breast irradiation, or lumpectomy without irradiation. Three cohorts of patients were analyzed. The first cohort included all 2709 randomized patients, who were analyzed according to the intention-to-treat principle. The second cohort consisted of 1803 eligible patients in the first cohort with known total status who agreed to be followed and who accepted their assigned therapy (among those excluded were 8 patients from St. Luc Hospital who were deemed ineligible for cause of falsified biopsy dates). The third cohort consisted of 1769 patients in the second cohort minus the 302 eligible patients from St. Luc Hospital (total, 1529 patients).

Results: Negativity of the axilla had significant influences were found in overall survival, disease-free survival, or survival free of disease at distant sites between the patients who underwent total mastectomy and those treated by lumpectomy alone or by lumpectomy plus breast irradiation. After 12 years of follow-up, the cumulative incidence of a recurrence of tumor in the ipsilateral breast was 55 percent in the group treated with lumpectomy alone and 10 percent in the group treated with lumpectomy and breast irradiation.

Conclusions: Our findings confirm that tamoxifen plus lumpectomy followed by breast irradiation is appropriate therapy for women with either negative or positive axillary nodes and breast tumor 4 cm or less in diameter. (N Engl J Med 1995;333:1456-61.)

Lancet 374, 2009

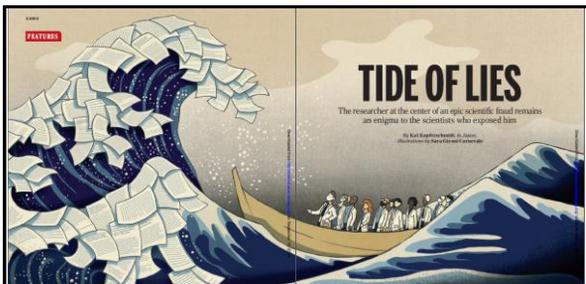
Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial

2003年に国内から、Lancetに公表されたABRとACE阻害剤の腎保護に関する比較試験の内容は信憑性が乏しいとの理由で、2009年10月に掲載取り消しとなった。施設内の調査で、
 ・IRBの承認なし
 ・試験開始後に口頭で説明試験中に文書で同意。
 ・生物統計家は関与せず。
 ・2重盲検の試験であったが盲検性は保持されず。

After a letter of concern¹ which arose when Regina Kunz and colleagues attempted to include the data from COOPERATE into a meta-analysis, we have now received the conclusions of an institutional investigation into the COOPERATE trial.² The investigation committee led by Yutaka Sarada, the President of Showa University Fujigaoka Hospital, met seven times, questioned the lead author, Naoyuki Nakao, directly, and examined the original medical records of his patients at Gen Gen Do Kintou Hospital, where the trial was conducted. They concluded that, contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Gen Gen Do Kintou Hospital. Also, contrary to the statement on patients' consent, Dr Nakao reported that he had received verbal consent from patients shortly after the start of the study and written consent only after the start of the study. The involvement of a statistician could not be verified. The committee concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Nakao knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was reviewed with the data provided by Dr Nakao. The committee concluded that it was unable to prove the authenticity of the data. The conclusions of this thorough investigation mean that the paper must be retracted from the published record.

The initial reactions to the publication of COOPERATE drew a round of criticisms,³⁻⁸ which initially appeared to fall into the category of scientific debate. Further controversy arose when a subsidiary of COOPERATE was published in the American Journal of Nephrology,⁹ which resulted in a major data correction. After Kunz and colleagues' closer look at the data, it became clear that an institutional investigation was warranted and we are grateful that Yutaka Sarada and colleagues have conducted this investigation.

The Editors of The Lancet
 The Lancet, London NW1 2RY, UK
 1. Kunz R, Broecker M, Gass C, Koenig H. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2009; 374: 1575-76.
 2. Sarada Y, Nishimura M, Nishimura T, Sarada M, Kigawa T, Otsuka T. Institutional investigation of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 157-24.
 3. Kogut R, Singer C, Sudaoka M, Fukushima M, Kawanishi M. The COOPERATE trial. *Lancet* 2009; 374: 1574.
 4. Thomas M, Kessler C, Kogut R, Chakravarti S, Gnanapavan S. The COOPERATE trial. *Lancet* 2009; 374: 1574.
 5. Haldeman S, Linn S. The COOPERATE trial. *Lancet* 2009; 374: 1575.
 6. Hoeg T, Linn S, Linn S, Linn S. *Lancet* 2009; 374: 1575-24.
 7. Nakao N, Sarada Y, Kigawa T, Kawanishi T, Haldeman S. Institutional investigation of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease: a COOPERATE trial subsidiary. *Am J Nephrol* 2008; 34: 141-48.
 8. Sarada Y. Institutional investigation of COOPERATE. *BMJ* 2009; 339: 1036-37.
 9. Sarada Y, Nishimura M, Nishimura T, Sarada M, Kigawa T, Otsuka T. Institutional investigation of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease: a COOPERATE trial subsidiary. *Am J Nephrol* 2008; 34: 141-48.



国内の医学部教授が、骨粗鬆症の治療に関する33試験（5,894例）で研究不正（症例の水増しやデータねつ造など）を行い、論文が掲載取り消しとなった。
 →史上最大級の研究不正の一つと評価されている。
 世界中の科学系論文の5%を日本が占める。掲載取消し論文数の上位10名のうち、5名が日本人。日本の科学研究に対する世界の信頼が揺らいている。
 (Science 361: 636, 2018) 50